AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DES HERZOGL. KRANKENHAUSES ZU BRAUNSCHWEIG
LEITER DR. W. H. SCHULTZE

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT DER INDOPHENOL-OXYDASEREAKTION AN SPEICHEL- UND TRÄNENDRÜSEN DER SÄUGETIERE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER GEORG-AUGUSTS-UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

VON

RICHARD SPANJER-HERFORD
AUS BRAUNSCHWEIG

BERLIN
DRUCK VON GEORG REIMER
1912

Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen vorgelegt am 13. März 1912.

Referent: Herr Professor Dr. Kaufmann.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Sonder-Abdruck aus Virchows Archiv Bd. 207.
Herausgegeben von Geh. Rat Prof. Dr J. Orth.
Verlag von Georg Reimer, Berlin.

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548107_0120

Einleitung.

Unter den Fermenten, die bekanntlich in neuerer Zeit bei der Erklärung sehr vieler Lebensvorgänge eine hervorragende Rolle spielen, bilden die sogenannten Oxydasen, d. h. Fermente, die eine Oxydation vermitteln, ein noch wenig aufgeklärtes Kapitel.

Unsere Kenntnisse von der chemischen Natur dieser Körper, von ihrem Vorkommen, von dem Mechanismus ihrer Wirkungsweise und insbesondere von ihren Funktionen im Organismus sind sehr geringe und unsichere. Und doch wäre es z. B. höchst interessant, zu wissen, welchen Anteil diese Fermente an den vielen im Körper vor sich gehenden Oxydationen haben, von deren Mechanismus uns nur bekannt ist, daß die dabei in Betracht kommenden Stoffe für den molekularen Sauerstoff nicht angreifbar sind.

Man unterscheidet [21] unter den bisher bekannten Oxydasen nach den Stoffen, die durch ihre Vermittlung oxydiert werden, namentlich: Alkoholasen, Aldehydasen, Purinoxydasen, Phenolasen, Tyrosinasen.

Eine weitere Gruppe, die Peroxydasen, entfalten an sich nur in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd oxydierende Wirkung. Es ist aber nach den Arbeiten von Bach und Chodat [3] sehr wahrscheinlich, daß ein Teil der andern Oxydasen zusammengesetzt ist aus eben diesen Peroxydasen und gewissen nicht fermentartigen, vielleicht eiweißähnlichen Peroxyden, die von Bach und Chodat „Oxygenasen" genannt wurden.

Zu diesen zusammengesetzten Oxydasen gehören sehr wahrscheinlich auch die Phenolasen, von denen eine oxydierende Wirkung auf aromatische Amine und Phenole festgestellt ist. Von diesen soll im folgenden die Rede sein, und sie ausschließlich sind von jetzt an unter der Bezeichnung „Oxydase" gemeint.

Für den Nachweis dieser Oxydase wurden besonders zwei Reaktionen angewandt: die Bläuung von Guajactinktur und die synthetische Bildung von Indophenolen aus gewissen Naphtholen und p-Phenylendiaminen.

Die Guajacreaktion ist aber hierzu wenig geeignet: sie reagiert auch auf Peroxydasen (ohne jene Oxygenasen), sobald die Tinktur nicht frisch ist und dann selbst Peroxyde enthält. Sodann gibt auch der Blutfarbstoff mit Guajac eine Bläuung, die, wie Moitessier [16], Lesser [14] und v. Czyhlarz und v. Fürth [5] nachgewiesen haben, keine Fermentreaktion ist.

Aus diesen Fehlerquellen erklären sich wohl zum Teil die gegensätzlichen Befunde derer, die mit dieser Reaktion gearbeitet haben.

Viel zuverlässiger ist die Indophenolreaktion, die sich zudem auch gut für mikrochemische Untersuchungen geeignet. Der Reaktion liegen folgende chemische Vorgänge zugrunde:

Durch Zusammenbringen gewisser p-Phenylendiamine mit Naphtholen werden farblose Stoffe von Indophenolcharakter gebildet, die durch Oxydation zu Farbstoffen werden. Solche Oxydation geht nur langsam an der Luft vor sich, sehr schnell bei Anwesenheit gewisser oxydationsbeschleunigender Fermente, der Phenolasen.

Färbt sich also ein Gewebsteil in einer passend hergestellten Lösung eines solchen farblosen Indophenolkörpers, so zeigt das an, daß dieser Gewebsteil Oxydase (Phenolasen) enthält.

Die Reaktion wurde zuerst von Winkler[33] auf Eiterabstriche angewandt, ohne daß seine interessanten Beobachtungen besondere Beachtung fanden. Erst durch die ausführlichen Arbeiten von W. H. Schultze[26 27 28], der die Reaktion an Gefrierschnitten von Geweben prüfte und ihre große Wichtigkeit für die Differentialdiagnose von Leukämien nachwies, wurde die Reaktion auch weiteren Kreisen bekannt und gelangte zu praktischer Verwendbarkeit, wie die zahlreichen Arbeiten erkennen lassen, die sich an die Arbeit W. H. Schultzes anschließen.

In diesen Arbeiten wies Schultze das regelmäßige Vorkommen von Oxydase in Leukozyten und, was für die vorliegende Arbeit besonders interessiert, in menschlichen Tränen- und Speicheldrüsen einschließlich der serösen Zungendrüsen nach, und zwar ergab sich bei Leukozyten und bei den Drüsen das übereinstimmende Resultat, daß die Oxydase an die geformten Elemente des Protoplasmas, die sogenannten Granula, gebunden ist, das übrige Protoplasma und der Zellkern aber frei davon sind.

Eine von mir mit Schultzes Methoden ausgeführte Untersuchung der menschlichen Nasenschleimhaut ergab ferner das regelmäßige Vorkommen von Oxydase in den serösen Drüsen derselben, während die dicht unter dem Riechepithel gelegenen Glandulae olfactoriae keine Oxydasereaktion gaben.

Andern Resultaten gegenüber, die zum Teil mit andern Reaktionen erhalten wurden, möchte ich betonen, daß obige mikrochemische Untersuchungen in keinen andern als den erwähnten Teilen des menschlichen Körpers, also in den Leukozyten oder deren Vorstufen und Zerfallsprodukten (Knochenmark, Eiter, Thymusinseln, Infiltrate bei der Myeloblasten- und myeloiden Leukämie) sowie in den Speichel-, Tränen- und serösen Nasenschleimhautdrüsen Oxydase ergeben haben.

Diese Befunde entsprechen sehr gut den von Carnot und Rosell erhaltenen. Carnot[4] fand mit der Guajacreaktion Oxydase in Eiter und den Sekreten der menschlichen Speichel- und Tränendrüsen, und im Nasensekret. Rosell[25] erhielt Indophenolreaktion in Extrakten von Speicheldrüsen, ferner von Milz, Knochenmark und Thymus — hier erklärt sich die Reaktion durch die Anwesenheit von Leukozyten — und auffallenderweise im Pankreas, in welchem weder W. H. Schultze noch ich jemals die Reaktion erhalten haben.

Im Nachstehenden sollen nun die Ergebnisse meiner Untersuchungen [1]) über Oxydase in den Speichel- und Tränendrüsen verschiedener Säugetiere mitgeteilt werden.

Vergleichende Untersuchungen über Oxydasen in diesen Drüsen scheinen noch nicht angestellt zu sein.

Ich fand an Angaben über Oxydasefunde in den betreffenden Drüsen von Tieren nur folgendes:

N. Sieber [31] gibt an, u. a. aus Parotis von Hund und Stier eine Oxydase dargestellt zu haben, welche die Guajac- und Indophenolreaktion gab.

Aus denselben Drüsen, ferner aus der Submaxillaris des Kaninchens will Slowzoff [32] eine Oxydase gewonnen haben. Diese Resultate stimmen nur teilweise mit den meinigen überein. Dagegen erhielt W. H. Schultze in einigen von ihm untersuchten Tierdrüsen die gleichen Resultate wie die unten angegebenen.

Technik.

Die Technik der mikrochemischen Anwendung der Indophenolreaktion auf Gewebsschnitte ist von W. H. Schultze ausgearbeitet. Es werden nach seiner Methode von in Formol fixierten Organen Gefrierschnitte angefertigt und diese der Einwirkung eines der gleich zu beschreibenden Reaktionsgemische unterworfen. Schultze gibt davon mehrere Modifikationen an [29], von denen ich Mod. A und Mod. B anwandte.

Nach Mod. A werden die Schnitte etwa 2 Minuten in einem filtrierten Gemisch einer einprozentigen alkalischen Lösung von α Naphthol und einer einprozentigen Lösung von Dimethylparaphenylendiamin leicht hin und her bewegt. Die Oxydase enthaltenden Gewebselemente färben sich dann blau.

Nach Mod. B wird in gleicher Weise ein filtriertes Gemisch einer zweiprozentigen β-Naphtholnatriumlösung (Mikrocidin von E. Merck) und einer einprozentigen Lösung von Dimethylparaphenylendiaminchlorhydrat benutzt. Die Schnitte färben sich bei dieser Modifikation, soweit sie Oxydase enthalten, zunächst grün, werden aber beim Abspülen in Brunnenwasser schnell rotbraun bis violettschwarz.

Man erhält am leichtesten ein gutes Reaktionsgemisch, wenn man in einem Reagenzglase zu einer Portion der rötlichvioletten Diaminlösung soviel Mikrocidinlösung hinzusetzt, bis die Farbe der Mischung völlig in ein unreines Graugrün umgeschlagen ist.

Die Mischungen müssen zu jeder Untersuchung frisch bereitet werden. Auch die Stammlösungen sind nicht lange haltbar.

Ich benutzte anfangs beide Modifikationen nebeneinander, beschränkte mich aber bald auf die ausschließliche Anwendung von Mod. B. Diese verdient den Vorzug wegen ihrer einfacheren Herstellbarkeit. Sodann fallen bei ihrer Anwendung die Bilder klarer aus als bei Mod. A: die Granula werden schärfer gefärbt, während bei Mod. A durch Auslaufen des blauen Farbstoffes leicht verwaschene Bilder entstehen. Endlich führt W. H. Schultze mit Recht als Vorzug der Mod. B an, daß die Möglichkeit der Verwechslung von Oxydasegranula mit Fettröpfchen, die Dietrich [7] der (nach Mod. A ausgeführten) Oxydasereaktion vorgeworfen hatte, bei Mod. B ganz ausgeschlossen ist. Fett bzw. Lipoid färbt sich hier gar nicht oder doch nur mit schwach grünlicher Tönung, die mit der kräftigen rotvioletten Farbe der Granula nie verwechselt werden kann.

---

[1]) Welche auf Anregung und mit weitgehendster Unterstützung von Herrn Privatdozent Dr. W. H. Schultze in dem diesem unterstehenden Institute unternommen wurden.

Nach Einwirkung des Reaktionsgemisches werden die Schnitte kurz in Brunnenwasser abgespült, auf dem Objektträger abgetrocknet und in Kaiserlingscher Flüssigkeit[1]) unter dem Deckglas untersucht.

Die Haltbarkeit der in dieser Flüssigkeit konservierten Präparate, die bei Anwendung von Mod. A sehr gering ist, ist bei den nach Mod. B behandelten Schnitten sehr wechselnd. In einigen Drüsen, z. B. der Ochsensubmaxillaris, hielt sich die Färbung wochenlang, blaßte dagegen in anderen schneller, bei den Drüsen des Schweins und Hammels sogar von Minute zu Minute sichtlich ab[2]).

Es scheint mir ein gewisser Zusammenhang zu bestehen zwischen der Verschiedenheit der Farbennuancen von rotbraun bis violettschwarz und ihrer Haltbarkeit, indem die rotbraunen Färbungen haltbarer sind als die violetten. Die Ursachen dieser Unterschiede in der Färbung und Haltbarkeit können verschiedene sein. Vielleicht spielt dabei der wechselnde Gehalt der Organe an Säure oder Alkali eine Rolle; der Versuch eines experimentellen Nachweises dafür war erfolglos. Kleine Unregelmäßigkeiten in der Behandlung der Präparate mögen auch einen Einfluß haben. Da aber die Drüsen gleicher Tiere immer ziemlich gleiche Färbungen gaben, so scheint mir nicht unwahrscheinlich zu sein, daß irgendwelche artspezifischen Stoffe im Protoplasma oder Verschiedenheiten der Oxydasen selbst bei den einzelnen Tierarten die Eigenschaften des gebildeten Farbstoffes etwas verändern.

Die zu untersuchenden Drüsen wurden sehr bald, meist wenige Minuten nach dem Tode der Tiere, herauspräpariert, in zehnprozentiger Formalinlösung fixiert und nach 24—48 Stunden, wie oben beschrieben, untersucht. Nachprüfungen zeigten, daß auch wochenlanges Liegen der Organe in Formalin die Reaktionsfähigkeit nicht beeinträchtigt.

Die Tötung der Tiere erfolgte bei den größeren durch Schlachtung, bei den kleineren durch Chloroform mit Ausnahme der Meerschweinchen, die (für Wassermannsche Syphilisdiagnose) ohne Narkose entblutet wurden.

Von allen der Reaktion unterworfenen Drüsen wurden zum Vergleich und zur Kontrolle auch mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Präparate angefertigt. Eine Nachfärbung der Oxydasepräparate mit Kernfarbstoffen wurde dagegen unterlassen, da die Oxydasefärbung darunter litt, und eine Kernfärbung wenig Vorteile versprach, weil auch ohne sie bei Abblendung die Gewebsstrukturen mit genügender Deutlichkeit erkannt werden konnten.

Oxydasebefunde bei den untersuchten Säugetieren.

Es wurden namentlich untersucht: Parotis, Submaxillaris, Sublingualis, Tränendrüse und zum Teil Pankreas von Mensch, Pferd, Maus, Katze, Hund, Kaninchen, Rind, Igel, Meerschweinchen, Schwein und Hammel.

Mensch.

Die Drüsen des Menschen sind eingehend untersucht von W. H. Schultze und gebe ich die von ihm gewonnenen Resultate hier kurz an (siehe auch die Abbildungen zu seiner Beschreibung)[28].

In allen Zellen der Parotis, der Tränendrüse, der v. Ebnerschen serösen Zungendrüsen und in den Randzellen der Submaxillaris geben die Granula Oxydasereaktion, während ungeformtes Protoplasma und die Zellkerne reaktionslos bleiben. In den Schleimzellen finden sich

---

[1]) Wasser 350,0, Glyzerin 210,0, Natr. acet 105,0.

[2]) Anm. bei der Korrektur: Leider konnte die von Fursenko ausgearbeitete Technik nicht angewendet werden, da dessen Arbeit erst nach Abschluß der vorliegenden Untersuchungen veröffentlicht wurde (Zentralbl. f. allg. Pathologie XXII Heft 3).

keine Oxydasegranula. Auch die Parotis und die Tränendrüse des Neugeborenen enthielten schon Oxydasegranula, die Parotis sogar schon bei Frühgeburten. In der Submaxillaris war Oxydase manchmal schon bei Neugeborenen, immer aber bei einige Wochen alten Kindern nachzuweisen.

Von mir wurden mehrmals in den Halbmonden auch der Sublingualis reagierende Granula gefunden, doch scheint in dieser Drüse die Oxydase nicht regelmäßig vorzukommen, denn W. H. Schultze bemerkt ausdrücklich, daß er hier keine Reaktion erhielt.

Ebenfalls Oxydasegranula enthalten die serösen Nasenschleimhautdrüsen (s. o.).

Pferd.

Die Parotis zeigt im Hämatoxylin - Eosin - Präparat das Bild einer rein serösen Drüse: Alle Drüsenzellen sind gleichmäßig durchgefärbt, die Kerne sind gut sichtbar, die Grenzen zwischen den einzelnen Zellen kaum zu erkennen. Bringt man einen Schnitt dieser Drüse in die Oxydasemischung, so bemerkt man nach kurzer Zeit eine lebhafte Färbung des ganzen Schnittes. Bei Betrachtung desselben mit mittlerer Vergrößerung sieht man, daß die im Schnitt getroffenen Sekretröhren und Ausführungsgänge nicht gefärbt sind, während sich alle Drüsen-Tubuli durch starke Braunfärbung auszeichnen. Man erkennt deutlich in der gefärbten Masse dieser Zellen ungefärbte, meist runde Ausspaarungen, die an Form, Größe und Anordnung den im Hämatoxylin-Eosin-Präparat gesehenen Zellkernen entsprechen, und solche, die man zuweilen deutlich erkennen kann, auch wirklich enthalten. Wendet man nun ein starkes Trockensystem oder ein Immersionsobjektiv an, so löst sich die Braunfärbung der Zellkörper in sehr zahlreiche, sehr feine Tröpfchen auf, während das zwischen ihnen liegende Protoplasma, wie man besonders an etwas isoliert liegenden Zellen wahrnehmen kann, ungefärbt ist. Diese Tröpfchen sind auch im ungefärbten Präparat sichtbar und seit langer Zeit als Granula bekannt. Für diejenigen, denen die Oxydasereaktion in den Leukozyten bekannt ist, sei bemerkt, daß diese Granula etwas kleiner als die Leukozytengranula sind und sich nicht ganz so intensiv färben wie diese. Zufällig in den Drüsen befindliche Leukozyten sind daher stets leicht schon durch ihre starke Überfärbung von den Drüsenzellen zu unterscheiden.

Die Zellen der Ausführungsgänge enthalten keine gefärbten Granula. Wohl aber findet man solche häufig mit andern Sekretbestandteilen vermischt in ihrem Lumen und zwar besonders in den kleineren und mittleren Gängen. In den größeren Ausführungsgängen sehen sie häufig verwaschen und wie gequollen aus, oder es ist nur eine nicht granulierte, diffus gefärbte Masse zu finden.

Die Submaxillaris zeigt klar hervortretende, ziemlich große Halbmonde, die sich durch ihre Eosinfärbbarkeit im Hämatoxylin-Eosin-Präparat, durch ihr trübes Aussehen im ungefärbten Präparat von den größeren, helleren und durchsichtigeren Schleimzellen unterscheiden. Die Halbmonde sind in den der Oxydasereaktion unterworfenen Präparaten mit den gleichen stark gefärbten Granula gefüllt wie die Zellen der Parotis (die Kerne bleiben wie überhaupt immer ungefärbt), während die Schleimzellen keine Färbung aufweisen.

Auch die Sublingualis zeigt Halbmonde, die gefärbte Granula enthalten. Die Schleimzellen geben auch hier keine Reaktion.

Die Randzellen sind in dieser Drüse meist recht klein, kegelförmig gestaltet und berühren entweder mit ihrer Spitze das Lumen des Tubulus, oder man sieht eine ununterbrochene Reihe gefärbter Granula von der Spitze der Randzelle aus zwischen den benachbarten Schleimzellen hindurch bis zum Lumen verlaufen, in welchem sich ebenfalls solche gefärbten Granula befinden.

Dem Beobachter drängt sich unbedingt der Gedanke auf, daß diese im Lumen und zwischen den Schleimzellen gelegenen Granula aus den Randzellen kommen, also ein Sekret der Randzellen sind, welches von diesen durch zwischen den Schleimzellen gelegene Kanälchen ins Lumen des Tubulus gesandt wird. Näheres darüber siehe unter „Folgerungen“. Ich werde diese Erscheinung, wo sie uns wieder bei andern Drüsen begegnet, als „Granula-gefüllte Sekretkanälchen“ bezeichnen.

Die Zellen der Tränendrüse und Nickhautdrüse (Blinzknorpeldrüse) erscheinen im Hämatoxylin-Eosin-Präparat gleichmäßig gefärbt und gleichen auch im übrigen den serösen Zellen der Parotis. Wie im ungefärbten Präparat gut erkennbar ist, enthalten alle Zellen Granula. Aber nicht in allen Zellen nehmen die Granula die Oxydasefärbung gleichmäßig an: in den Zellen mancher Tubuli sind alle Granula gefärbt, in andern nur die Granula einzelner Zellen oder in den Zellen nur ein Teil der Granula, in andern Tubuli wieder bleibt alles ungefärbt.

Maus.

Parotis: rein seröse Drüse. In allen Zellen positiv reagierende Granula, wie bei der Pferdeparotis.

Die Submaxillaris ist wie die Parotis eine rein seröse Drüse und zeigt ebenfalls in allen Zellen der Drüsenendstücke Oxydasegranula. Man darf aber mit den Drüsenendstücken nicht die sehr ausgedehnten, mit kubischem Epithel ausgekleideten Sekretröhren verwechseln, deren Zellen keine Oxydasegranula enthalten.

Die Sublingualis ist eine reine Schleimdrüse und gibt keine Reaktion.

Submaxillaris und Sublingualis sind zu einer Drüse verschmolzen und mechanisch nicht zu zerlegen. Im Schnitt sind aber die beiden Teile leicht voneinander zu unterscheiden.

Tränendrüsen wurden nicht untersucht.

Fig. 1. Submaxillaris der Katze Oxydasereaktion
Modifik. B. Zeiß Obj.: Immers. $^1/_{12}$ Okul. 1.

Katze.

Parotis: rein seröse Drüse, positive Oxydasereaktion der Granula wie oben.

Submaxillaris: das Hämatoxylin-Eosin-Bild zeigt meist sehr kleine Randzellen. Nur die Zellen im Oxydasepräparat (s. Textfig. 1) sind dicht mit reagierenden Granula gefüllt. Schleimzellen geben keine Reaktion. Sehr schöne mit Oxydasegranula gefüllte Sekretkanälchen verbinden die Randzellen mit dem Lumen des Tubulus. In diesem Lumen wie in den kleineren und mittleren Ausführungsgängen zeigt sich Sekret mit gefärbten Granula.

Nach Krause[11] sind die Randzellenkomplexe der Katzensubmaxillaris handschuhfingerförmig über die Endstücke der aus Schleimzellen bestehenden Drüsentubuli übergestülpt und geben nach seinen Tafeln auf Durchschnitten Bilder von sehr großen, ausgedehnten „Halbmonden". In meinen Präparaten dagegen stehen die Randzellen meist einzeln und sind recht klein. Auch Seidenmann[30] hat kleine und einzeln stehende Randzellen gefunden. Diese Ungleichheit in den Befunden ist vielleicht auf individuelle Verschiedenheiten zurückzuführen.

Die Sublingualis verhält sich ganz wie die Submaxillaris.

Das Pankreas ergab keine Oxydasereaktion.

Die Tränendrüse ist — von wenigen vielleicht vorkommenden Schleimzellen abgesehen — rein serös; alle Zellen sind granuliert. Doch ließen sich schon im Hämatoxylin-Eosin-Präparat unschwer etwas hellere und dunklere Zellen unterscheiden. Auch hier gab nur ein Teil der Zellen, und ihrer Anordnung nach schienen es die dunkler granulierten zu sein, die Oxydasereaktion.

Hund.

Parotis: rein seröse Drüse mit völlig positiver Reaktion wie oben.

Die Submaxillaris soll nach den Angaben Oppels[20] und vieler anderer Autoren eine gemischte Drüse mit großen Halbmonden sein. Ich fand dagegen in den Drüsen von zwei Hunden ausschließlich Schleimzellen, die keine Oxydasereaktion gaben; bei zwei anderen Hunden auch einige kleine Inselchen, aus wenigen Tubuli bestehend, die sehr schöne Halbmonde mit starker Oxydasefärbung zeigten. Im Hämatoxylin-Eosin-Präparat waren die wenigen Halbmonde unter der Menge der Schleimzellen sehr schwer zu finden, während sie sich im Oxydasepräparat infolge ihrer stark reagierenden Granulafüllung kräftig schwarz von den ungefärbten Schleimzellen abhoben. Auch Seidenmann[30] fand in der Submaxillaris des Hundes in manchen Fällen nur vereinzelte Randzellen.

Die Sublingualis longicanalis wie parvicanalis dagegen erwies sich als echt gemischte Drüse: rein seröse Tubuli, reine Schleimzellentubuli und Schleimzellentubuli mit serösen Halbmonden. Alle serösen Zellen gaben prachtvolle Oxydasereaktion, auch fanden sich hier sehr deutlich erkennbare granulagefüllte Sekretkanälchen. Da die einzelnen Granula groß sind und kräftig reagieren und auch die Halbmonde reichlich und klar ausgebildet sind, haben die Bilder dieser Drüse ein besonders schönes Ansehen.

Es wäre denkbar, daß die „Inselchen“ in der Submaxillaris, die ganz den Charakter der Sublingualis haben, aus versprengten Sublingualiskeimen entstanden sind. Solche Einsprengungen einer Drüse in eine andere ihr verwandte kommen nach Ellenberger und Günther[9] z. B. in der Nickhautdrüse des Rindes vor, in welcher man Teile der Harderschen Drüse eingesprengt finden soll.

Das Pankreas gab keine Oxydasereaktion.

Die Tränen- und Nickhautdrüsen enthielten in ihren kleinen serösen Zellen meist reichlich Oxydasegranula; aber auch hier gaben einige Tubuli keine Reaktion. Die sehr zahlreichen Sekretröhren enthielten in ihren Zellen nie Oxydasegranula.

In der Nickhautdrüse fanden sich regelmäßig einige Tubuli, deren Zellen dicht gefüllt waren mit kleinen stark lichtbrechenden Tröpfchen, die im Reaktionsgemisch die für Fett charakteristische hellgrüne Farbe annahmen. Die Sudanreaktion bestätigte den Fettcharakter dieser Tröpfchen. Über ihre Bedeutung siehe unter „Folgerungen“. Hier sei nur darauf hingewiesen, wie scharf sich die tiefschwarz gefärbten Oxydasegranula von diesen Fettröpfchen unterscheiden lassen.

Die Glandula orbitalis s. zygomatica galt bisher als reine Schleimdrüse[15]. Die Oxydasereaction zeigte aber, daß am Rande der aus Schleimzellen bestehenden Tubuli, die, wie zu erwarten, keine positive Reaktion gaben, eine große Anzahl sehr kleiner Zellen liegen, die dicht mit Oxydasegranula gefüllt waren. Diese Zellen haben einen deutlichen Kern und sind gegen die Schleimzellen wie gegen das intertubuläre Bindegewebe scharf begrenzt, so daß an ihrem Charakter als selbständige Zellen kein Zweifel sein kann. Sekretkanälchen konnte ich nicht finden. Durch diesen Befund am Oxydasepräparat aufmerksam geworden, konnte ich bei genauer Betrachtung diese kleinen Zellen auch im Hämatoxylin-Eosin-Präparat erkennen.

Kaninchen.

Im Gegensatze zu allen anderen untersuchten Tieren fand ich in keiner Drüse des Kaninchens eine Spur von Oxydasereaktion, obgleich Parotis, Submaxillaris, Orbitalis und Tränen-

und Nickhautdrüse im Hämatoxylin-Eosin-Präparat wie im ungefärbten Präparat das für seröse Drüsen charakteristische Aussehen zeigen und deutliche Granula enthalten. Die Sublingualis ist Schleimdrüse. Halbmonde habe ich in ihr nicht finden können.

Auch das Pankreas gab keine Reaktion.

Rind.

Die Parotis reagierte negativ, obwohl sie ihrem Aussehen nach sich nicht von den übrigen Parotiden unterscheidet.

Submaxillaris und Sublingualis (siehe Textfig. 2) dagegen enthielten in den Halbmonden reichlich Oxydasereaktion gebende Granula, während die Schleimzellen frei von solchen waren. Auch hier wurden schöne mit gefärbten Granula gefüllte Sekretkanälchen gesehen.

Eine in der Tonsilla pharyngea liegende Drüse verhielt sich ganz wie die Submaxillaris.

In den Tränen- und Nickhautdrüsen zeigte das Hämatoxylin-Eosin-Präparat das gewohnte gleichmäßig trübe Bild einer serösen Drüse, während im Oxydasepräparat nur ein

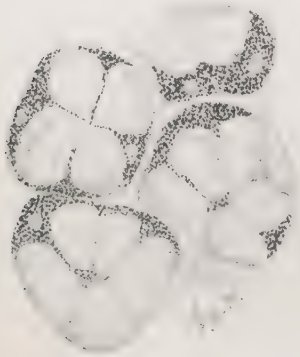

Fig. 2. Submaxillaris des Rindes Oxydasereaktion Modifik. B. Zeiß Obj.: Immers. $^1/_{12}$ Okul. 1.

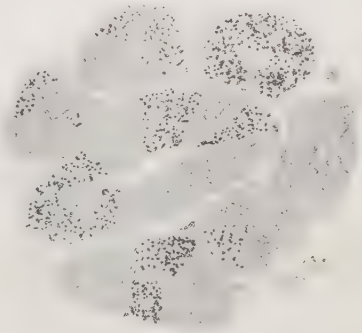

Fig. 3. Nickhautdrüse des Rindes Oxydasereaktion Modifik. B. Zeiß Obj.: Immers. $^1/_{12}$ Okul. 1.

Teil der Zellen mit reagierenden Granula gefüllt war. In anderen Zellen zeigten die Granula nur schwache oder gar keine Färbung. Es fanden sich alle Übergänge von Zellen, deren Granula sämtlich stark gefärbt waren, bis zu solchen mit gar nicht gefärbten Granula (s. Textfig. 3).

Die erwähnten Einsprengsel aus der Harderschen Drüse, die aus Schleim- und serösen Zellen gemischt sein soll, wurden nicht gefunden.

Igel.

Bei einem Igel, welchen ich gleichfalls zu untersuchen Gelegenheit fand, zeigten mehrere dem serösen Typus zugehörige Drüsen, vermutlich Parotis und Submaxillaris, in ihren Zellen relativ wenig aber deutlich reagierende Granula. Die Zellen der zahlreichen Sekretröhren enthielten keine Oxydasegranula.

Kultschitzky[13] und Krause[10] geben die Parotis als rein seröse Drüse an. Die Submaxillaris soll nach ihnen auch Schleimzellen haben[1]).

[1]) Die serösen Zellen sollen nach Kultschitzky nicht wie sonst in Halbmonden angeordnet sein, sondern einen gewissen Abschnitt der Drüsenröhrchen auskleiden. Nach Krause sollen die verzweigten Enden der Tubuli mit Schleimzellen ähnlichen aber nicht Mucin absondernden Zellen ausgestattet sein.

Ranvier[24] dagegen erklärt auch die Submaxillaris für eine rein seröse Drüse.

Sub- und Retrolingualis sind nach Krause und Ranvier reine Schleimdrüsen. Ich fand an entsprechender Stelle eine Schleimdrüse, die keine Oxydasereaktion gab.

Meerschweinchen.

Die Parotis ist eine seröse Drüse bis auf wenige an ihrer Oberfläche vorkommende Schleimtubuli mit Randzellen. Alle serösen Zellen enthielten gefärbte Granula. Auch hier wurde in den Ausführungsgängen vielfach granulahaltiges Sekret gefunden.

Submaxillaris. In Übereinstimmung mit den Angaben Oppels[20] fand ich in der Drüse überwiegend dem serösen Typus zugehörige Zellen und nur wenige Schleimzellen. Letztere blieben ungefärbt, die serösen Zellen enthielten Oxydasegranula. In der Drüse von einem der drei untersuchten Individuen waren die Granula ziemlich gleichmäßig über die ganze Masse der Zellen verstreut. In einer zweiten waren die an der Basis gelegenen Teile der Zellen frei von Granula, während diese nach dem Lumen zu dichter zu liegen schienen. Im dritten Falle fanden sich nur noch in der äußersten Spitze der Zellen und im Lumen der Tubuli gefärbte Granula. Hier und im ersten Falle waren auch in den großen Ausführungsgängen gut erhaltene gefärbte Granula zu finden.

Fig. 4. Submaxillaris des Schweins Oxydasereaktion
Modifik. B. Zeiß Obj.: Immers. $^1/_{12}$ Okul. 1.

Die Sublingualis ist nach Oppel[20] eine reine Schleimdrüse. Für eine solche muß ich sie auch nach meinen Präparaten halten; denn die Zellen waren, wie auch sonst, Schleimzellen mit hellem, durchsichtigem Inhalt gefüllt, die Zellgrenzen deutlich sichtbar, Randzellen nicht zu finden. Trotz dieses offenbaren Schleimzellencharakters gaben sie Oxydasereaktion, und zwar lagen die gefärbten Granula in allen Zellen dicht an den Zellwandungen, so daß man im optischen Querschnitt zu beiden Seiten einer jeden Zellgrenze eine Reihe gefärbter Granula liegen sah. Nur wenige Granula lagen, anscheinend netzartig aufgereiht, im Innern der Zellen.

Das Pankreas zeigte keine Oxydasereaktion.

In der Tränendrüse, einer rein serösen Drüse, fanden sich in den meisten Zellen feine, positiv reagierende Granula, in einem Falle aber auch viele granulierte Zellen ohne Reaktion.

Schwein.

In allen Drüsen des Schweines und in den danach zu besprechenden des Hammels tritt die Oxydasereaktion mit der ausgesprochen violetten, wenig haltbaren und sehr schnell unscharf werdenden Färbung in Erscheinung, auf welche unter „Technik“ hingewiesen wurde. Die gefärbten Granula sind von ungleichmäßiger Größe.

Hiervon abgesehen zeigte die Parotis des Schweins das gewohnte Bild einer serösen Drüse mit reagierenden Granula in allen Zellen.

Die Submaxillaris dagegen ergab einen sehr auffallenden Befund.

Betrachten wir zunächst das Hämatoxylin-Eosin-Präparat, so sehen wir das Bild einer gemischten Drüse, wie etwa der Submaxillaris des Menschen: Tubuli mit hellen Zellen, welche im wesentlichen den Eindruck von gewöhnlichen Schleimzellen machen; darum gelegt dunkler gefärbte Halbmonde, die im ungefärbten Präparat deutliche Granulierung erkennen lassen.

In den der Oxydasereaktion unterworfenen Präparaten (s. Textfig. 4) sind nun gerade die „Schleimzellen" gefärbt, die Halbmonde bleiben völlig ungefärbt. Man sieht in den Schleimzellen ähnlich wie in der Sublingualis des Meerschweinchens die gefärbten Granula meist an den Zellwandungen liegen, doch dichter und nicht so regelmäßig wie in der Meerschweinchendrüse. Auch an der Basis und der Spitze der Zellen liegen Granula. Infolge der erwähnten geringen Haltbarkeit der Färbung war bald auch das Protoplasma der „Schleimzellen" etwas mitgefärbt. In die Randzellen dagegen diffundierte der Farbstoff nicht so schnell, woraus man den Schluß ziehen kann, daß diese Zellen völlig von den Schleimzellen getrennt sind und nicht etwa nur ein Teil der letzteren sind. Es ließen sich auch öfters Kerne sowohl in den Randzellen als in den Schleimzellen erkennen, in letzteren wieder erkennbar als helle Aussparung in dem gefärbten granulahaltigen Protoplasma. Die Form der ungefärbten Randzellen im Oxydasepräparat entspricht völlig der der dunkler gefärbten im Hämatoxylin-Eosin-Präparat. In beiden sieht man häufig einen Zipfel der im Oxydasepräparat ungefärbten Randzellen zwischen den Schleimzellen nach den Lumen zu hinziehen.

Die Sublingualis zeigt wieder wie gewöhnlich reaktionslose Schleimzellen und mit reagierenden Granula gefüllte Randzellenkomplexe. Diese scheinen die Schleimzellentubuli sehr weit, oft ringförmig zu umfassen. Die Randzonen sind mit dem Lumen verbunden durch Granula-gefüllte Sekretkanälchen, die man hier besser mit Oppel[20] „Sekretendgänge" nennt. Denn, wie man sich leicht bei der Betrachtung mit starker Vergrößerung durch Spielenlassen der Mikrometerschraube überzeugen kann, nimmt das granulierte Sekret der Randzellen seinen Weg nicht durch drehrunde „Kanälchen", sondern ergießt sich in flächenhafter Ausbreitung überall zwischen den Schleimzellen nach dem Lumen zu. Um die infolge dieser reichlichen Ausbildung der Halbmonde und der Sekretkanälchen etwas komplizierten Bilder erkennen zu können, bedarf man besonders dünner Schnitte, wie sie mit dem Gefriermikrotom leider schwer zu gewinnen sind.

Die Tränendrüse des Schweines ist eine reine Schleimdrüse und gab keine Reaktion.

In der Augenhöhle des Schweines wurde eine etwa bohnengroße, weiche Drüse (Harder-sche Drüse?) gefunden, aus der sich schon bei leichtem Druck auf die Schnittfläche ein fettig-milchiges Sekret entleerte. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte sich die Drüse zusammengesetzt aus ziemlich weiten Drüsengängen mit kubischem Epithel. Die Zellen enthielten stark-lichtbrechende Tröpfchen, welche die Sudanreaktion gaben, also Fettcharakter hatten. Auch das in den Lumina gelegene Sekret bestand aus solchen Tröpfchen. Diese nahmen im Oxydase-gemisch dieselbe grüne Tönung an, wie die in der Nickhautdrüse des Hundes beschriebenen Tröpfchen (s. o.). Oxydasegranula konnten in dieser Drüse nirgends festgestellt werden.

Hammel.

Parotis und Submaxillaris gaben keine Oxydasereaktion, obwohl die Parotis das gewöhnliche trübe, granulierte Bild der serösen Drüsen und die Submaxillaris neben ihren Schleimzellen deutlich granulierte Halbmonde zeigte.

Für die Sublingualis dagegen gilt alles, was über die Submaxillaris des Schweins gesagt wurde, also: Oxydasegranulahaltige „Schleimzellen", reaktionsfreie Halbmonde. Die Halbmonde waren etwas kleiner als in der Schweinesubmaxillaris. Ich glaube ungefärbte Sekretkanälchen, von den Halbmonden zwischen den gefärbten Schleimzellen hindurch zum Lumen des Tubulus verlaufend, gesehen zu haben.

In den Tränendrüsen fand sich das gewöhnliche Bild: alle Zellen sind granuliert, aber nicht alle Granula geben die Oxydasereaktion, in manchen Tubuli enthalten alle Zellen, in anderen wenige oder gar keine Zellen gefärbte Granula. In den mittleren Ausführungsgängen fand sich Sekret mit deutlich sichtbaren gefärbten Granula.

Zusammenfassung und Folgerungen.

Zur leichteren Übersicht über den Ausfall der Reaktion in den einzelnen Drüsen möge nachstehende Tabelle dienen.

	Zahl der untersuchten Tiere	Parotis	Submaxillaris		Sublingualis		Pankreas	Tränen- (und Nickh.-)Drüsen
			Seröse Zellen Halbmonde	Schleimzellen	Seröse Zellen Halbmonde	Schleimzellen		
Mensch		+	+	—	+	—	—	+
Pferd	2	+	+	—	+	—		+
Maus	4	+	+	fehlen	fehlen	—		
Katze	1	+	+	—	+	—	—	+
Hund	4	+	nur inselweise, +	—	+	—	—	+
Kaninchen	2	—	—	—	fehlen	—	—	—
Rind	3	—	+	—	+	—		+
Igel	1	+	+	fehlen	fehlen	—		
Meerschweinchen	4	+	+	—	fehlen	+	—	+
Schwein	4	+	—	+	+	—		Schleimdrüse, —
Hammel	4	—	—	—	—	+		+

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, entspricht der Ausfall der Oxydasereaktion in den untersuchten Tierdrüsen meistens den beim Menschen festgestellten Verhältnissen.

Auch bei den Säugetieren geben alle serösen Zellen in der Regel eine positive Reaktion, also die Zellen der Parotis, der Tränen- und Nickhautdrüsen, ferner die Randzellen der Submaxillaris und Sublingualis bzw. die in anderer Anordnung in diesen Drüsen enthaltenen serösen Zellen. Alle Schleimzellen geben keine Reaktion.

Das Pankreas gibt ebenfalls keine Reaktion.

Von diesen Regeln gibt es aber Ausnahmen.

Das Kaninchen hat in keiner der obigen Drüsen Oxydase, obwohl seine Parotis, Tränendrüse und die Randzellen in der Submaxillaris zweifellos serösen Charakter haben und sich morphologisch nicht von andern serösen Drüsen unterscheiden. Daß indes das Kaninchen im übrigen sehr wohl imstande ist, Oxydase zu bilden, geht daraus hervor, daß seine Leukozyten und Knochenmarkszellen nach W. H. Schultzes Untersuchungen die Oxydasereaktion geben.

Ferner enthalten gegen die Regel keine Oxydasegranula die Parotis des Rindes und Hammels und die Halbmonde der Submaxillaris des Hammels, obgleich diese Drüsen aus wohlgranulierten, morphologisch den serösen Zellen zugehörenden Zellen bestehen.

Als Ausnahmen sind endlich zu nennen die Sublingualis des Meerschweinchens sowie die Submaxillaris des Schweines und die Sublingualis des Hammels. Bei diesen Drüsen finden sich oxydasehaltige Granula gerade in denjenigen Zellen, die ihrer Anordnung und ihrem Aussehen nach als Schleimzellen bezeichnet werden müssen. Da in den beiden letztgenannten Drüsen außerdem die Halbmonde keine Reaktion geben — obwohl auch sie sich morphologisch nicht von den wohlreagierenden Halbmonden anderer Drüsen unterscheiden —, erhalten wir hier Bilder umgekehrter Oxydaselokalisation, wie bei den meisten andern gemischten Drüsen: gefärbte Schleimzellen — ungefärbte Randzellenkomplexe.

Eine Erklärung für diese Umkehrung zu finden, ist mir nicht gelungen, dürfte auch bei dem heutigen Stande der Kenntnisse über die Organisation der Zellen kaum möglich sein.

In serösen wie in Schleimzellen, wo immer sich Oxydasereaktion zeigte, waren es stets Granula, die sich färbten. Auch die übrigen Zellteile nahmen zwar nach kürzerer oder längerer Zeit eine leichte Tönung an, was durch Diffusion aus den stark gefärbten Granula erklärlich ist, sie waren aber im frisch gefärbten Präparate stets ungefärbt. Niemals zeigte sich in Zellen eine diffuse Färbung, ohne daß sich zuvor Granula gefärbt hätten. Hieraus muß der Schluß gezogen werden, daß dasjenige, was die Bildung von Farbstoff hervorruft, d. i. die Oxydase, nicht im Protoplasma diffus, sondern nur in den Granula enthalten ist.

W. H. Schultze nimmt an (persönliche Mitteilung), daß die Zellen die Oxydase in den Granula gewissermaßen fixieren und aufspeichern.

Den sehr bemerkenswerten Einwand Dietrichs, daß diese sich färbenden „Granula“ nur Lipoidtröpfchen seien, in denen sich der durch Oxydasewirkung diffus im Protoplasma gebildete Farbstoff wegen seiner großen Löslichkeit in Lipoiden anreichert, können wir mit Schultze durch den Hinweis widerlegen, daß sich solche farbstoffanziehenden Lipoidtröpfchen hellgrün und nicht braun färben müßten. Dies wird anschaulich bewiesen durch die Nickhautdrüse des Hundes und die Harder sche (?) Drüse des Schweines. Denn hier haben wir in gewissen Zellen wirklich Lipoidtröpfchen, und diese nehmen, wie bei den betreffenden Drüsen beschrieben ist, die grüne Fettfärbung an, nicht aber die dunkelbraun-violette der Oxydasegranula. Von diesen unterscheiden sich jene Tröpfchen aber sehr scharf durch ihre Größe, ihr stärkeres Lichtbrechungsvermögen und ihre Sudanfärbbarkeit.

Wie nun die mit der Modifikation B erhaltenen Bilder sehr gut erkennen lassen, bleibt die Oxydase auch außerhalb der Zellen noch an die Granula gebunden, d. h.: die Granula selbst werden von den Drüsenzellen sezerniert und mit ihnen die darin enthaltene Oxydase. In vielen Drüsen waren, wie es bei der Parotis des Pferdes

beschrieben wurde, ganz die gleichen gefärbten Granula im Lumen der kleinen und mittleren Ausführungsgänge zu finden, wie sie in den Drüsenzellen enthalten waren, gemischt mit andern Sekretbestandteilen, die sich meist etwas mitfärbten. In den größeren Ausführungsgängen waren seltener gefärbte Granula erkennbar; sie erschienen dann öfters wie gequollen, und die Masse des übrigen Sekretes schien eine stärkere diffuse Oxydasefärbung aufzuweisen.

Die Granula werden also anscheinend innerhalb der Ausführungsgänge im Sekret aufgelöst. So erklärt es sich auch, daß W. H. Schultze in den Ausführungsgängen der menschlichen Drüsen keine Granula, sondern nur diffuse Färbung fand. Denn diese Drüsen konnten immer erst mehrere Stunden nach dem Tode entnommen werden, und man kann annehmen, daß in dieser Zeit die vorher vorhandenen Granula im Sekret schon aufgelöst waren.

Während diese Befunde von granulärer Sekretion den Annahmen der meisten Autoren entsprechen — es seien nur für die Speicheldrüsen Altmann[1] und Krause[11], für die Tränendrüsen Noll[19] genannt — nehmen andere, besonders E. Müller[17] an, daß die Granula schon innerhalb der Zelle aufgelöst, als Sekret in Vakuolen angesammelt und von diesen ausgestoßen werden. Solche Vakuolen waren nie zu finden; wenn sie oxydasehaltiges Sekret enthielten, hätten sie sich gewiß durch starke Färbung verraten.

Die interessantesten Bilder von Granulasekretion bieten aber die gemischten Speicheldrüsen, in denen nur die Randzellenkomplexe Oxydasegranula enthalten. Wie bei der Submaxillaris des Pferdes beschrieben, sehen wir in vielen Drüsen dieser Art von den mit Oxydasegranula gefüllten Randzellen aus eine Reihe solcher Granula zwischen den Schleimzellen hindurch sich nach dem Lumen hinziehen, in welchem wir meistens gleichfalls gefärbte Granula finden. Wie schon oben erwähnt, ist dieses vorzüglich zu beobachtende Bild so zu deuten, daß wir hier Granula überrascht haben, während sie gerade von den Randzellen sezerniert werden und durch die zwischen den Schleimzellen gelegenen Sekretkanälchen, die schon 1889 Ramon Y. Cajal[23] mit der Golgi-Methode nachgewiesen hat, zum Lumen wandern, wo ein Teil der Granula bereits angelangt ist. Wie wir oben gesehen haben, mischen sich dann die Granula dem Sekret der übrigen Zellen bei und werden allmählich aufgelöst.

Durch diese Beobachtung dürfte der Theorie v. Ebners von der Eigenart der Randzellen ein weiterer nicht unerheblicher Beweis hinzugefügt sein. Diese Theorie und die verschiedenen Stadien ihres Kampfes mit den beiden andern Theorien über die Natur der Randzellen, die „Ersatztheorie“ R. Heidenhains und die „Phasentheorie“ Heberlds und Stöhrs ausführlich zu beschreiben, erübrigt sich wohl, weil die v. Ebner sche Spezifizitätslehre heute fast allgemein als richtig angenommen ist.

Es sei indes erwähnt, daß auch schon W. H. Schultze[28] mittels der Oxydasereaktion zu dieser Frage Stellung nehmen konnte. Schultze führt das übereinstimmende Vorkommen von Oxydase in Parotiszellen und Halbmond-

zellen und die hierdurch bewiesene große Ähnlichkeit dieser beiden Zellarten für die Richtigkeit der Spezifizitätslehre v. Ebners an.

In den hier beschriebenen Bildern aber haben wir einen direkten Beweis, der sich den schönen Ergebnissen, die Krause[12] auf experimentellem Wege erhielt, an die Seite stellt.

Krause erklärte es 1897 für den striktesten Beweis, wenn man nachweisen könnte, „daß morphologische gut charakterisierte Gebilde, welche normalerweise sich in den Halbmondzellen finden und Sekretionsmaterial darstellen, in den Ausführungsgängen, dem Lumen der Tubuli oder den Sekretionskanälchen angetroffen würden. " Während ihm dieser Nachweis damals nur in einem von pathologischen Einflüssen nicht freien und daher wenig beweiskräftigen Ausnahmefalle gelang, sprechen die von ihm einige Jahre später mitgeteilten Beobachtungen um so überzeugender.

Er fand in der Submaxillaris von Tieren, denen er indigschwefelsaures Natron intravenös injiziert hatte, einen Teil der Halbmonde mit blaugefärbten Granula angefüllt, und ebensolche Granula in den Sekretkanälchen, die zwischen den — meist ungefärbten — Schleimzellen zum Lumen führten. Hier wurden die Granula sehr schnell unsichtbar.

Ganz ähnliche Bilder zeigen, wie oben beschrieben, meine auf Grund ganz anderer Voraussetzungen mittels der Oxydasereaktion erhaltenen Präparate.

Diese scheinen mir noch beweiskräftiger zu sein als die von Krause beschriebenen, insofern, als wir in ihnen zweifellos normale Verhältnisse vor Augen haben, während Krause der Einwand gemacht werden könnte, daß das indigschwefelsaure Natron bei seiner Ausscheidung durch die Drüsen als Fremdkörper einen nicht normalen Reiz ausübt und dadurch anormale Sekretionsverhältnisse hervorruft. Vielleicht ist dies wirklich der Grund dafür, daß Krauses gefärbte Granula — wie aus einem Vergleich zwischen seinen und den hier beigegebenen Abbildungen zu ersehen ist — im Vergleich zu den kleinen, durch die Oxydasefärbung sichtbar gemachten Granula wie gequollen aussehen und so schnell im Lumen aufgelöst zu werden scheinen, während die Oxydasegranula, wie erwähnt, noch weit hinab in den Ausführungsgängen verfolgt werden können. Auch die Verwendung von nur formolfixierten Gefrierschnitten gibt vielleicht weniger Handhaben für Einwände als die von Krause benutzte Fixierung durch Alkohol und Einbettung in Paraffin.

Zu bemerken ist übrigens, daß nicht in allen Drüsen mit oxydasehaltigen Randzellen auch in den Sekretkanälchen gefärbte Granula gesehen wurden, so insbesondere nicht in den menschlichen Drüsen. Der Beweis für die v. Ebnersche Lehre gilt daher zunächst nur für die Drüsen, in denen sicher Oxydasegranula in Sekretkanälchen beobachtet werden konnten, d. i. in der Submaxillaris von Katze und Rind und in der Sublingualis von Pferd, Katze, Hund, Rind und Schwein.

Wie die mitgeteilten Untersuchungen lehren, haben die Tränen- und Nickhautdrüsen die Produktion und Sekretion von Oxydasegranula mit den meisten serösen Speicheldrüsen gemeinsam. Aber auch auf einen Unterschied zwischen diesen

beiden Drüsengruppen ist aufmerksam zu machen. Bei den serösen Speicheldrüsen nämlich finden wir in allen Zellen ein und derselben Drüse ein gleiches Verhalten der Granula zur Oxydasereaktion: alle Zellen sind mit vielen stark gefärbten Granula gefüllt, oder alle Zellen enthalten weniger gefärbte Granula, oder es befinden sich, wie bei der Parotis des Meerschweinchens beschrieben wurde, im ganzen Raume aller Zellen gleichmäßig Oxydasegranula verteilt, oder nur in den dem Lumen zugekehrten Teilen oder nur an der äußersten Spitze der Zellen. Besonders diese verschiedenen Bilder in den Meerschweinchenparotiden drängen zu der Annahme, daß diese Unterschiede in Granulamenge und Anordnung verschiedenen Sekretionszuständen der Zelle entsprechen.

Da nun alle Zellen einer Speicheldrüse die gleichen Bilder geben, so befinden sich anscheinend alle Zellen dieser Drüse in einer gleichen Sekretionsphase.

Bei den Tränen- und Nickhautdrüsen dagegen finden wir fast stets deutliche Unterschiede der Reaktion in den einzelnen Zellen ein und derselben Drüse. Oft stehen dicht mit Oxydasegranula gefüllte Zellen neben solchen, die nur wenig oder gar keine gefärbten Granula enthalten. In demselben Schnitte kommen Tubuli, die nur aus oxydasegranulahaltigen Zellen bestehen, neben solchen mit lauter ungefärbten Zellen vor. Da aber alle Zellen, ob sie Reaktion geben oder nicht, granuliert sind, überhaupt abgesehen von der Reaktion ganz gleichen Bau zeigen, da ferner in den Zellen derselben Drüse Oxydasegranula in den verschiedensten Mengen vorkommen, so daß man alle Übergänge von mit Oxydasegranula ganz gefüllten Zellen bis zu solchen ohne gefärbte Granula findet, so liegt die Annahme nahe, daß es sich auch hier um gleichartige Zellen in verschiedenen Sekretionsphasen handelt. Die ungefärbten Granula sind dann vielleicht als jüngere Gebilde zu betrachten, die noch keine Oxydase enthalten, die gefärbten dagegen als ältere, bereits mit Oxydase beladene, zur Ausstoßung reife.

Zwischen Speicheldrüsen einerseits und Tränen- und Nickhautdrüsen anderseits bestände dann der Unterschied darin, daß bei jenen sich alle Zellen einer Drüse in gleicher Sekretionsphase befinden, d. h. entweder im Stadium der „Ruhe", in dem die Granula aufgebaut werden, oder im Stadium der Sekretion, in dem die Granula aus der Zelle in die Ausführungsgänge sezerniert werden, während dagegen bei den Tränen- und Nickhautdrüsen sich immer zu gleicher Zeit eine Anzahl von Zellen im Stadium der aufbauenden Ruhe, eine Anzahl anderer im Stadium der Sekretion befinden. Dies ließe auf eine kontinuierliche, ziemlich gleichmäßige Sekretion schließen.

Diese aus den Bildern in den Drüsen zu folgernde Verschiedenheit in der Art der Sekretion ist ja auch wirklich vorhanden. Denn die Speicheldrüsen werden längere Zeit hindurch wenig beansprucht, müssen aber bei der jedesmaligen Nahrungsaufnahme eine große Menge Speichel in kurzer Zeit abgeben. Die Drüsen des Auges dagegen haben im allgemeinen der Conjunctiva ununterbrochen eine gleichmäßige Menge Tränenflüssigkeit zuzuführen. Dieser Aufgabe können sie nach dem allgemein im Organismus herrschenden Gesetze von der Abwechslung

von Arbeit und Ruhe am besten gerecht werden, wenn ein Teil ihrer Zellen sich jeweils in Ruhe befindet, während ein anderer Teil arbeitet.

Die Drüsen, an denen die oben beschriebenen Studien über Sekretion gemacht wurden, waren solche, bei denen die Oxydasereaktion „nach der Regel" ausfiel.

Aber auch aus den „Ausnahmen" können wir einige Schlüsse ziehen. Wie die Drüsen des Kaninchens, die Parotis von Rind und Hammel und die Halbmonde der Hammel- und Schweinesubmaxillaris und der Hammelsublingualis lehren, gibt es seröse Zellen, die keine Oxydase produzieren, obwohl sie sich morphologisch nicht von andern reichlich Oxydase bildenden Zellen unterscheiden. Das ist ein weiterer Beweis dafür, daß Drüsen von ganz gleichem Aussehen darum nicht die gleichen Funktionen haben müssen. Eine solche Ungleichwertigkeit morphologisch gleicher Drüsen ist für die Sekretion eines andern Fermentes, der Diastase, ja schon lange bekannt. Während man aber auf Diastaseproduktion bisher nur ganze Drüsen prüfen konnte, gibt die mikrochemische Anwendbarkeit der Oxydasereaktion die Möglichkeit, die einzelnen Zellen derselben oder verschiedener Drüsen, die verschiedenen Zellteile, ja die einzelnen Granula einer Zelle miteinander auf ihren Oxydasegehalt zu vergleichen. Wir können jetzt mit Sicherheit feststellen, welche Granula Oxydase enthalten, und welche nicht. Zu solchen ins einzelne gehenden Untersuchungen soll die vorliegende Arbeit freilich nur eine Anregung geben. Es wäre der Gegenstand einer besonderen Untersuchung, den Oxydasegehalt der Granula mit ihren sonstigen Eigenschaften in Beziehung zu bringen. Ich versage mir daher hier, auf die sehr große und vielfach sich widersprechende Literatur über die Granula einzugehen und verweise auf die ausführliche Behandlung der hierbei in Betracht kommenden Fragen in Nagels Handbuch der Physiologie.

Die andere Art von „Ausnahmen", die Oxydasegranula enthaltenden „Schleimzellen", lehrt uns, daß die Differenzierung der Drüsenzellen in Schleim- und seröse Zellen nicht immer so weit geht, daß die ersteren nicht auch eine Funktion ausüben könnten, die im allgemeinen nur den serösen Zellen zukommt. Hat man bisher nur diesen die Fähigkeit der Fermentproduktion zugeschrieben, so sehen wir hier Zellen, welche sowohl Schleim wie Ferment, jedenfalls oxydatives Ferment produzieren. Diese Zellen bedeuten also einen gewissen Übergang zwischen Schleimzellen und serösen Zellen.

Freilich ist im Vorstehenden angenommen, daß diese Zellen auch wirklich Schleimzellen sind, d. h. echten Schleim enthalten. Hieran zu zweifeln habe ich aber keine Veranlassung, da owohl meine Beobachtungen an den Gefrierschnitten die von unzweifelhaften Schleimzellen her gewohnten Bilder zeigten als auch diese Zellen von den Autoren, die sich früher eingehend mit der Histologie der Speicheldrüsen beschäftigt haben (Oppel[20]), immer als Schleimzellen bezeichnet sind.

Es könnte merkwürdig erscheinen, daß die Oxydasegranula in diesen Schleimzellen so wenig oder gar nicht sichtbar sind, so lange sie nicht durch die Oxydasereaktion gefärbt sind, während die Granula der serösen Zellen auch ungefärbt gut erkennbar sind. Das dürfte aber durch die Annahme erklärlich sein, daß die Granula, die ja ein stärkeres Lichtbrechungsvermögen haben als das Protoplasma der serösen Zellen, in dem ebenfalls bekanntlich stark lichtbrechenden schleimigen Inhalt dieser Schleimzellen nicht auffallen. Man denke z. B. an das Unsichtbarwerden von ungefärbten Glasperlen in einer Flüssigkeit von gleichem Lichtbrechungsvermögen.

Was die Bedeutung der Speichel- und Tränenoxydase für den Organismus anlangt, so lassen sich aus den Untersuchungen eher negative als positive Schlüsse ziehen.

So gibt ein Vergleich des Reaktionsausfalls bei den verschiedenen Tieren keinen Anlaß, eine Einwirkung der Speicheloxydase auf die eingeführte Nahrung anzunehmen. Es konnten keine Beziehungen zwischen Oxydasegehalt und der Art der Nahrung festgestellt werden: einerseits enthalten sowohl die Drüsen der Fleischfresser als auch der Pflanzenfresser Oxydase; andererseits besteht keine Übereinstimmung der Oxydaseproduktion zwischen so nahe verwandten und von der gleichen Nahrung lebenden Tieren wie Kaninchen und Meerschweinchen. Auch ein Vergleich zwischen dem Gehalt der einzelnen Drüsen an Oxydase und dem eigentlichen Verdauungsferment läßt keinen Zusammenhang erkennen. So sollen die Fleischfresser wenig diastatisches Ferment produzieren — ihre Drüsen enthalten, wie die Tabelle zeigt, fast stets Oxydase. Der Speichel der Nager soll sehr kräftig fermentativ wirken (Astaschewsky[2]) — beim Kaninchen wurde gar keine Oxydase gefunden. Sämtliche Drüsen von Pferd, Rind, Schaf, Schwein und Hund sollen nach Ellenberger und Hofmeister[8] diastatisches Ferment enthalten — dem entspricht nicht der Mangel an Oxydase in einigen Drüsen des Rindes und Schafes.

Es ist aber auch nach neueren Untersuchungen wahrscheinlicher, daß die Speichel- und Tränenoxydase eine hemmende Wirkung auf die in der Mundhöhle bzw. auf der Conjunctiva befindlichen Bakterien ausübt. Näheres hierüber siehe bei W. H. Schultze[28], der auch die hierauf bezüglichen bisherigen Arbeiten berücksichtigt. Ich möchte dem noch hinzufügen, daß Pawlow[22] bemerkt, daß Hunde ihren Speichel zum Abwaschen von Verletzungen benutzen — was übrigens bekanntlich auch viele andere Tiere und — vielleicht instinktiv — auch der Mensch tun —, und daß Pawlow es nicht für unwahrscheinlich hält, daß die Oxydase „etwas Heilwirkendes und Schützendes“ im Speichel darstellt. Auch Cohnheim[6] gibt an, daß Speichel zwar nicht bakterientötend wirke, daß aber die Virulenz der Keime im Munde stark abgeschwächt sei und daß die Mundbakterien schwer zu züchten seien.

Auf Grund der vorliegenden vergleichenden Untersuchung wird man allerdings kaum eine bestimmte Stellung zu der Frage nehmen können, ob es gerade die Oxydase ist, die der Tränenflüssigkeit und dem Speichel solche antibakteriellen Eigenschaften verleiht. Das Fehlen von Oxydase in den Speicheldrüsen des Kaninchens und in den Tränendrüsen dieses Tieres und des Schweines ist mit jener Annahme nicht zu erklären; denn warum sollte das Kaninchen und das Schwein in diesen Sekreten weniger antibakterielle Kräfte nötig haben als die andern Tiere? Immerhin spricht für eine solche antibakterielle Wirksamkeit der Oxydase, daß sie auch in den Nasenschleimhautdrüsen (des Menschen) zu finden ist. Denn da die Nasenschleimhaut als Filter für alle Verunreinigungen unserer Atemluft geradezu ein Sammelplatz für Mikroorganismen sein muß, ernstere Infektionen von hier aus aber bekanntlich recht selten sind, so haben wir hier eine antibakterielle Eigenschaft des Sekretes mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Die Bedeutung der Oxydase als natürliches Antisepticum würde übrigens noch mehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn auch in den Drüsen der äußeren weiblichen Genitalien, den Vestibularschleimdrüsen und den Bartholinischen Drüsen, Oxydase nachgewiesen würde. Denn auch die hier vegetierenden Mikroorganismen haben bekanntlich eine auffallend geringe Virulenz. Untersuchungen darüber konnten noch nicht angestellt werden.

Mit der Annahme der antibakteriellen Wirksamkeit der Oxydase würde sich auch die Tatsache vertragen, daß sie in dem sonst so fermentreichen Pankreas nicht zu finden ist. Denn hier wäre sie unnötig, da der saure Magensaft die Desinfektion der eingebrachten Speisen ja schon übernommen hat.

Das Fehlen von Oxydase im Pankreas harmoniert außerdem mit der Annahme, daß diese Oxydase zu ihrer Wirksamkeit atmosphärischen Sauerstoff nötig hat, der in den Sekreten der Speichel-, Tränen- und Nasendrüsen zwar reichlich zur Verfügung steht, im Darm dagegen fehlt.

Schluß.

Haben auch die vorliegenden vergleichenden Untersuchungen mit der Oxydasereaktion gerade über die Oxydasen wenig positive Ergebnisse gehabt, so möchte ich kurz zu begründen suchen, warum mir eine nähere Beschäftigung mit dieser Reaktion nicht fruchtlos gewesen zu sein scheint.

Es sei zunächst an die durch Anwendung der Reaktion ermöglichten Beobachtungen über feinere Sekretionsvorgänge erinnert, wie die Sekretion von Granula, den verschiedenen Sekretionsmodus bei Tränendrüsen und Speicheldrüsen, die Bestätigung der Granulasekretion der Randzellen.

Ferner sei auf die Möglichkeit hingewiesen, gewisse Gewebselemente scharf zu differenzieren. Wie mittels der Oxydasereaktion alle Lymphzellen sicher von den Zellen zu unterscheiden sind, die aus dem Knochenmark stammen (W. H. Schultze), so ließen sich mit Leichtigkeit in der Orbitalis des Hundes von

den Schleimzellen die kleinen Randzellen unterscheiden, deren Existenz hierdurch erst entdeckt wurde.

Wichtiger als diese Nebenbefunde ist aber die Feststellung, daß es mittels der Oxydasereaktion möglich ist, aus der Menge von Granula, die sich in allen möglichen Zellen des Körpers finden, eine bestimmte Gruppe herauszuerkennen, die von den andern Granula bisher nicht zu unterscheiden war, und zwar herauszuerkennen nicht auf Grund von färberischen Unterschieden, die an sich für den Organismus gleichgültig sind, sondern auf Grund ihrer natürlichen Funktion. Gewiß lassen sich auch z. B. aus der eosinophilen oder basophilen Granulierung mancher Zellen Schlüsse ziehen; aber diese Schlüsse sind rein empirisch, und es besteht kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Eosinophilie oder Basophilie jener Granula und den daraus gezogenen Schlußfolgerungen.

Die Oxydasefärbung dagegen gewährt uns einen Einblick in die Physiologie: Sie erlaubt uns, wenigstens eine Strecke weit, den Weg eines Stoffes zu verfolgen, der eine Funktion im Organismus hat, den Weg eines Fermentes. Selbst wenn dieses oxydative Ferment der Speichel- und Tränendrüse nur eine untergeordnete Bedeutung für den Organismus hat, so ist doch zu hoffen, daß durch weitere mikrochemische Forschungen dieser Art auch lebenswichtigere Fermente auf ihren feinen Wegen im Körper zu beobachten sein werden.

Literatur.

1. Altmann, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. 2. Aufl. 1894. — 2. Astaschewsky, Ztlbl. f. d. med. Wissensch. S. 331—34; zit. nach Oppenheimer. — 3. Bach und Chodat, zit. nach Oppenheimer. — 4. Carnot, Soc. Biol. 48, 552 (1896); zit. nach Oppenheimer. — 5. v. Chyhlarz und v. Fürth, Hofmeisters Beiträge X, 358 (1907). — 6. Cohnheim, Die Physiologie d. Verdauung in Nagels Handb. der Phys. Bd. 2. — 7. Dietrich, Ztlbl. f. path. Anat. 1908 Nr. 1. — 8. Ellenberger und Hofmeister, Arch. f. wissensch. und praktische Tierheilkunde 1885 Bd. 11. — 9. Ellenberger und Günther, Histologie der Haussäugetiere, 3. Aufl. 1908. — 10. Krause, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 45, H. 1, S. 93—133. — 11. Derselbe, Ebenda Bd. 49 S. 707. — 12. Derselbe, Ebenda Bd. 59, H. 3, S. 407. — 13. Kultschitzky, Ztschr. f. wiss. Zoologie Bd. 41, S. 99—106; zit. nach Oppel. — 14. Lesser, Ztschr. f. Biol. 49, 571 S.-A.; zit. nach Oppenheimer. — 15. Metzner, Die histolog. Veränderungen der Drüsen bei ihrer Tätigkeit in Nagels Handb. d. Physiol., Bd. 2. — 16. Moitessier, Soc. Biol. Bd. 57, S. 373 (1904); zit. nach Oppenheimer. — 17. E. Müller, Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt. S. 305—323. — 18. Nicolas, Arch. de la physiol. norm. et pathol. 1892, S. 193—208. — 19. Noll, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 58. S. 487. — 20. Oppel, Lehrb. d. vergl. mikrosk. Anat., Bd. 3, 1900. — 21. Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen, spez. Teil, 1909. — 22. Pawlow, Die äußere Arbeit der Verdauungsdrüsen und ihr Mechanismus in Nagels Handb. d. Physiol., Bd. 2. — 23. Ramon y Cajal, zit. bei Retzius, Biol. Untersuch., N. F., Bd. 3, H. 9, S. 59—64. — 24. Ranvier, Journ. de microscopie 1886 und 1888; zit. nach Oppel. — 25. Rosell, I.-Diss. Straßburg 1901. — 26. W. H. Schultze, Zur Differentialdiagnose der Leukämien. Münch. med. Wschr. 1909, H. 4. — 27. Derselbe, Die Oxydasereaktion an Gewebsschnitten. Zieglers Beitr. 1909, Bd. 45, S. 127. — 28. Derselbe, Die Oxydasereaktion in Speichel- und Tränendrüsen. Verh. d. D. Path. Ges. 1909, 13. Tagung, S. 235. — 29. Derselbe, Weitere Mitteil. üb. d. Oxydasereaktion. Münch. med. Wschr. 1910, H. 42. — 30. Seidenmann, Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Phys., Bd. 10, 1893. — 31. Sieber, Jahresber. üb. d. Fortschritte d. Tierchemie 1902, Bd. 32, S. 944. — 32. Slowzoff, Ebenda Bd. 29, S. 905. — 33. Winkler, Folia haematologica IV. 1907 und V. 1908; zit. nach Schultze.

Mein Lebenslauf.

Ich wurde geboren zu Braunschweig am 3. Juni 1888 als erster Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Viktor Spanjer-Herford und seiner Ehefrau Amalie geb. Herz. Meine Schulbildung genoß ich in Braunschweig am Herzoglichen Wilhelm-Gymnasium. Nachdem ich dort im Oktober 1907 die Reifeprüfung bestanden hatte, bezog ich die Universität Göttingen, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Hier und in Freiburg i. Breisgau betrieb ich meine vorklinischen Studien, die ich im Februar 1909 mit der in Freiburg abgelegten ärztlichen Vorprüfung beschloß. Nachdem ich darauf in Göttingen der militärischen Dienstpflicht mit der Waffe genügt hatte, widmete ich mich in Berlin dem Klinischen Studium und legte im Wintersemester 1911/12 die ärztliche Prüfung ab. Seitdem bin ich als Medizinalpraktikant unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Morgenroth an der bakteriologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Charité in Berlin tätig.

BERLIN, im April 1912.

RICHARD SPANJER-HERFORD.